

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 8 月 7 日 (07.08.2003)

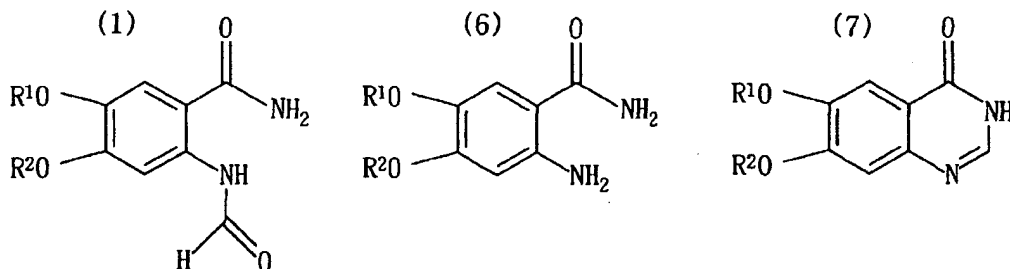
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/064377 A1

- (51) 国際特許分類: C07C 237/44, 231/02, C07D 239/88 (74) 代理人: 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.); 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP03/00562
- (22) 国際出願日: 2003 年 1 月 22 日 (22.01.2003) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2002-19583 2002 年 1 月 29 日 (29.01.2002) JP  
特願2002-77880 2002 年 3 月 20 日 (20.03.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 白井 昌志 (SHIRAI, Masashi) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP). 古谷 敏男 (FURUYA, Toshio) [JP/JP]; 〒755-8633 山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部興産株式会社 宇部研究所内 Yamaguchi (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: 4,5-SUBSTITUTED-2-FORMYLAMINO BENZAMIDES AND PROCESSES FOR THEIR PRODUCTION AND CONVERSION

(54) 発明の名称: 4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物、その製造方法及びその転化方法



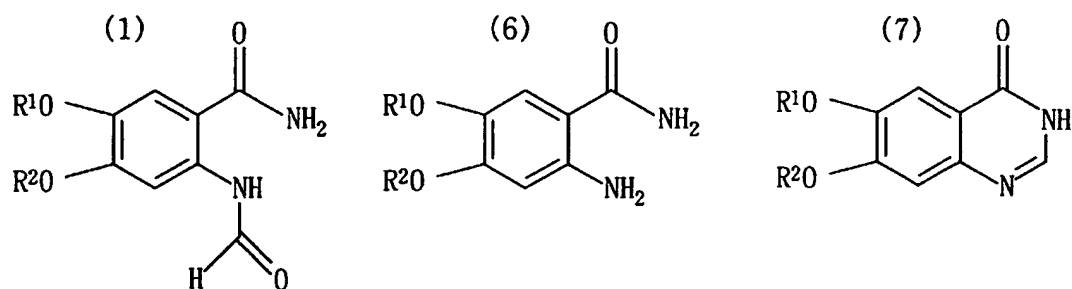
(57) Abstract: 4,5-Substituted-2-formylaminobenzamides of the general formula (1) can be produced by reacting a compound of the general formula (6) with formic acid in an organic solvent, and can be further converted into 6,7-substituted-quinazolin-4-ones of the general formula (7) through cyclization in the presence of a base: (1) (6) (7) wherein R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each hydrogen, alkyl which may have a substituent, cycloalkyl, alkenyl, aralkyl, aryl, or acyl, and the substituent is alkyl, cycloalkyl, alkenyl, aryl, acyl, alkoxycarbonyl, halogeno, or the like.

[続葉有]



## (57) 要約:

一般式(1)の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、一般式(6)の化合物と、ギ酸とを有機溶剤中において反応させて製造することができ、この化合物は、塩基の存在下の環化により一般式(7)の6,7-置換キナゾリン-4-オン化合物に転化できる。



$R^1, R^2 = H$ 、置換基を有する又は未置換のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール又はアシル基、置換基：アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル基、ハロゲン原子など

## 明 細 書

4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物、その製造方法及びその転化方法

## 技術分野

本発明は、医薬品の合成中間体として有用な4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物、それを工業的に効率よく製造する方法、及びそれを工業的に効率よく6,7-置換-キナゾリン-4-オンに転化する方法に関するものである。

## 背景技術

従来の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミドを製造する方法としては、Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 94, 233 (1977)に、4,5-メチレンジオキシ-2-アミノベンズアミドと、酢酸-ギ酸混酸無水物とを、塩化メチレン溶媒中において、還流下に反応させて、4,5-メチレンジオキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドを、収率72%で得る方法が開示されている。

しかし、上記従来方法においてホルミル化剤として用いられる酢酸-ギ酸混酸無水物は、水分に対してきわめて不安定であるため、この方法は工業的製法としては不利なものであった。

また上記文献には、4,5-メチレンジオキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドを、245～250℃の高温下に加熱してこれを4,5-メチレンジオキシキナゾリン-4-オンに転化する方法が記載されている。しかし、この方法は上記245～250℃という高温を要し、従ってこれを工業的転化方法として実施することが困難であった。

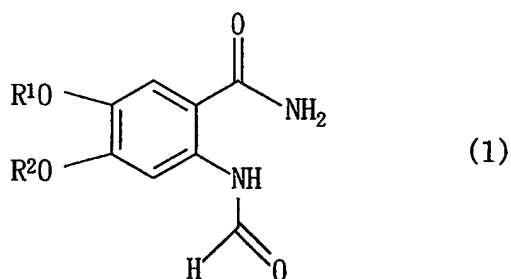
しかも、ホルミルアミノベンズアミドの4,5位に2個の、非環化有

機オキシ基を有する4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は知られておらず、従ってその工業的に有効な製造方法及びその転化方法なども全く知られていなかった。

#### 発明の開示

本発明は、4,5位に、それぞれ、置換又は未置換炭化水素オキシ基を有する4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物、それを工業的に効率よく製造する方法、並びに前記化合物を環状に転化する方法を提供しようとするものである。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記一般式(1)：

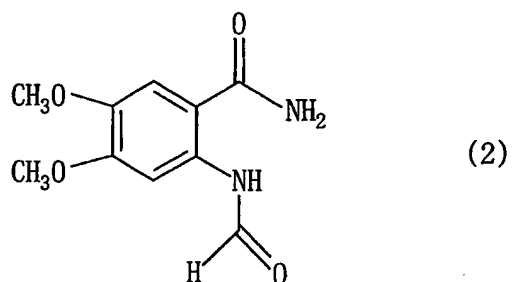


〔但し、上記式(1)中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、それぞれ互に独立に、水素原子、並びに未置換の、及び少なくとも1個の置換基を有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール、アシル基から選ばれた1員を表し、前記置換基がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環式アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン化アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、チオアルコキシ、及びチオアリーロキシ基、並びにハロゲン原子から選ばれる〕

により表されるものである。

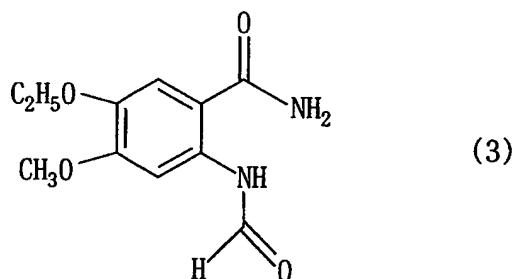
本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を表す。前記一般式(1)において、 $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ互に独立に、メチル、エチル、及び2-メトキシエチル基から選ばれることが好ましい。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記式(2)：



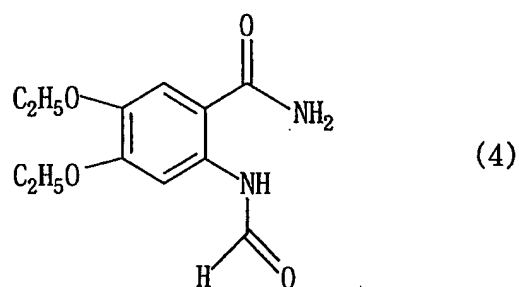
により表される、4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を包含する。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記式(3)：



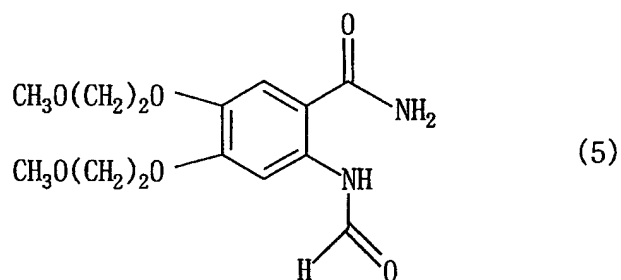
により表される、5-エトキシ-4-メトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドを包含する。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記式(4)：



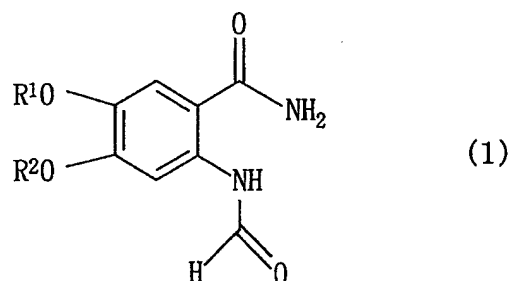
により表される、4,5-ジエトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を包含する。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記式(5)：



により表される、4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を包含する。

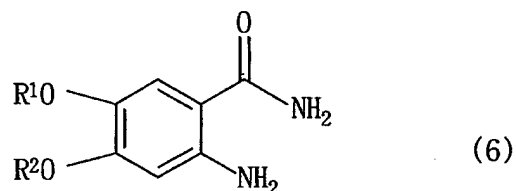
本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法は、下記一般式(1)：



〔但し、上記式(1)において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ互に独立に、

水素原子、並びに未置換の、及び少なくとも1個の置換基を有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール、及びアシル基から選ばれた1員を表し、前記置換基がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環式アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン化アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、チオアルコキシ、及びチオアリーロキシ基、並びにハロゲン原子から選ばれる]

により表される化合物を製造するために、下記一般式(6)：



〔但し、上記式(6)中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記定義のとおりである〕

により表される4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物と、ギ酸とを、有機溶媒中において反応させることを特徴とするものである。

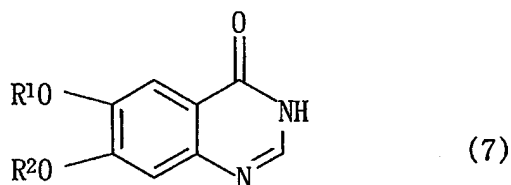
本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法において、前記一般式(1)及び(6)中の $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ互に独立に、メチル、エチル、及び2-メトキシエチル基から選ばれることが好ましい。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法において、前記一般式(6)の4,5-置換-2-アミノベンズアミドとギ酸との反応が、10～50℃の温度において行われることが好ましい。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法において、前記一般式(6)の4,5-置換-2-アミノベンズアミドと

ギ酸との反応に用いられる有機溶剤が、ニトリル化合物、エーテル化合物、ケトン化合物、ハロゲン化脂肪族炭化水素化合物、芳香族炭化水素化合物、ハロゲン化芳香族炭化水素化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、及び尿素化合物から選ばれることが好ましい。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法は、前記本発明の一般式(1)により表される、4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を、塩基性物質の存在下において、環化反応に供して、下記一般式(7)：



〔但し、上記式(7)において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、前記定義のとおりである〕

により表される、6,7-置換-キナゾリン-4-オン化合物に転化することを特徴とするものである。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法において、前記塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、及びアルカリ金属アルコキシドから選ばれることが好ましい。

本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法において、前記環化反応が、液体反応媒体中において行われることが好ましい。

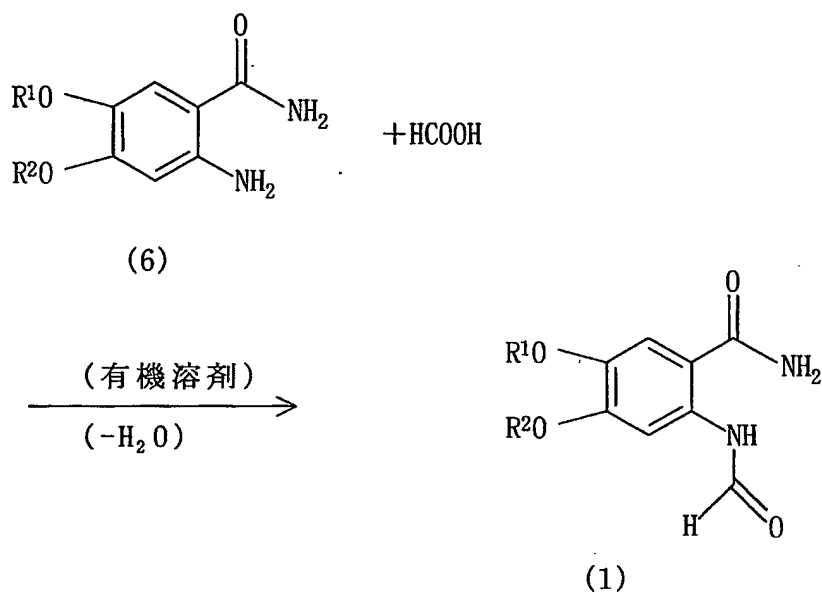
本発明の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法において、前記環化反応が、0～100℃の温度において行われる



ことが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

本発明の一般式(1)の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は一般式(6)により置換される4,5-置換-2-アミノベンズアミドと、ギ酸とを、有機溶剤中において反応させることによって製造される。



上記式(1)及び(6)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、それぞれ互に独立に、水素原子、並びに未置換の、及び少なくとも1個の置換基を有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール、及びアシル基から選ばれた1員を表し、前記置換基がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環式アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン化アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、チオアルコキシ、及びチオアリーロキシ基、並びにハロゲン原子から選ばれる。

前記アルキル基は、1～10個の炭素原子を有することが好ましく、さらに好ましくは、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基等から選ばれる。なお、これらの基は、それぞれの各種異性体を包含する。

前記シクロアルキル基は、3～10個の炭素原子を有するものであることが好ましく、さらに好ましくは例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等から選ばれる。

前記アルケニル基は、2～10個の炭素原子を有するものであることが好ましく、より好ましくは例えば、ビニル基、アリル基、プロペニル基、ブタジエニル基等から選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ、各種異性体を包含する。

前記アラルキル基は、7～20個の炭素原子を有することが好ましく、より好ましくは例えば、ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等から選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記アリール基は、6～20個の炭素原子を有することが好ましく、より好ましくは、例えば、フェニル基、p-トリル基、ナフチル基、アントラニル基等から選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記アシル基は、2～20個の炭素原子を有することが好ましく、より好ましくは、例えば、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基等から選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記のアルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アラルキ

ル基、アリール基、アシル基は、置換基を有していてもよい。その置換基としては、炭素原子を介して結合している置換基、酸素原子を介して結合している置換基、硫黄原子を介して結合している置換基、及びハロゲン原子等が挙げられる。

前記炭素原子を介して結合する置換基としては、アルキル基、好ましくは1~10個の炭素原子を有するアルキル基、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基など；シクロアルキル基、好ましくは3~10個の炭素原子を有するシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロブチル基など；アルケニル基、好ましくは2~10個の炭素原子を有するアルケニル基、例えばビニル基、アリル基、プロペニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基など；複素環式アルケニル基好ましくは、ピロリジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基など；アリール基、好ましくは6~20個の炭素原子を有するアリール基、例えばフェニル基、トリル基、キシリル基、ビフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基など；アシル基、好ましくは1~20個の炭素原子を有するアシル基、例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、アクリロイル基、ピバロイル基、シクロヘキシルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフトイル基、トルオイル基など；カルボキシル基；アルコキシカルボニル基、例えば、2~10個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基など；アリーロキシカルボニル基好ましくは、7~20個の炭素原子を有するアリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル基など；ハロゲン化アルキル基好ましくは1~10個の炭素原子を有するハロゲン化アルキル基、例えばトリフルオロメチル基など；並びにシアノ基が挙げ

られる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記酸素原子を介して結合する置換基は、ヒドロキシ基；アルコキシ基、好ましくは1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、ヘプチルオキシ基、ベンジルオキシ基など；アリールオキシ基、好ましくは6～20個の炭素原子を有するアリールオキシ基、例えばフェノキシ基、トルイルオキシ基、ナフチルオキシ基などから選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記硫黄原子を介して結合する置換基としては、例えば、メルカプト基；チオアルコキシ基、好ましくは、1～10個の炭素原子を含むチオアルコキシ基、例えばチオメトキシ基、チオエトキシ基、チオプロポキシ基など；チオアリールオキシ基、好ましくは、6～20個の炭素原子を有するチオアリールオキシ基、例えば、チオフェノキシ基、チオトルイルオキシ基、チオナフチルオキシ基などから選ばれる。なお、これらの基は、それぞれ各種異性体を包含する。

前記置換基用ハロゲン原子は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子から選ばれる。

本発明方法におけるホルミル化反応において使用されるギ酸の量は、4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物1molに対して、好ましくは1～50molであり、更に好ましくは2～30molである。なお、前記のギ酸は、その水溶液の状態で用いられてもよい。

本発明方法のホルミル化反応は、有機溶媒の存在下において行われる。本発明方法に使用される有機溶媒としては、反応を阻害するものでない限り特に制限はなく、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル化合物；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキ

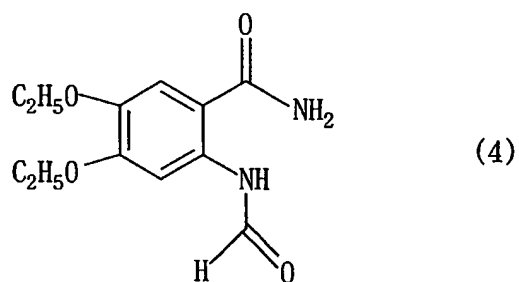
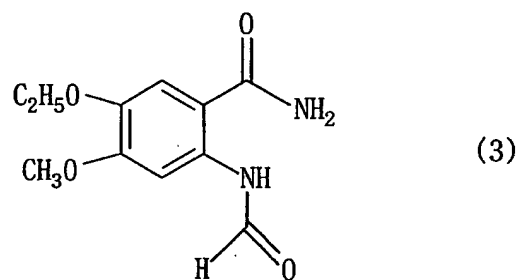
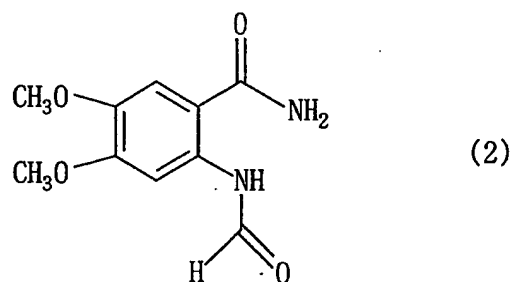
サン等のエーテル化合物；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン化合物；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素化合物；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素化合物；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素化合物；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド化合物；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド化合物；並びにN,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素化合物の1種以上を用いることができる。好ましくはニトリル化合物、エーテル化合物、ケトン化合物、ハロゲン化脂肪族炭化水素化合物、及び、芳香族炭化水素化合物が用いられ、更に好ましくはニトリル化合物、エーテル化合物及び、ケトン化合物が用いられ、特にニトリル化合物を用いることがより好ましい。これらの有機溶媒用化合物は、単独に用いてもよく、又は二種以上を混合して使用しても良い。

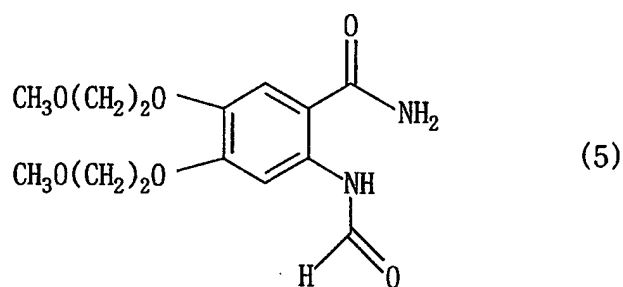
前記有機溶媒の使用量は、反応液の均一性及び攪拌性等を考慮して適宜に設定することができるが、一般に、原料4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物1gに対して、1～30g用いることが好ましく、更に好ましくは1～15gである。

本発明方法におけるホルミル化反応は、例えば、不活性ガス雰囲気中において、原料4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物と、ギ酸と有機溶媒とを混合して反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは10～50℃であり更に好ましくは10～30℃であり、反応圧力には特に制限はない。

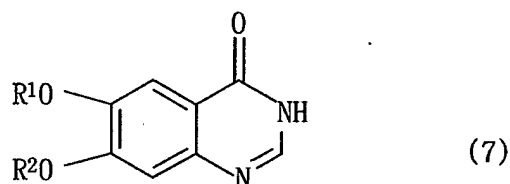
なお、目的生成物である4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、前記反応終了後、例えば、濾過、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等による一般的な方法によって単離・精製される。

本発明の一般式(1)により表される4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、下記化学式(2)の4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド、化学式(3)の5-エトキシ-4-メトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド、化学式(4)の4,5-ジエトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド、化学式(5)の4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ホルミルアミノベンズアミドを包含する。





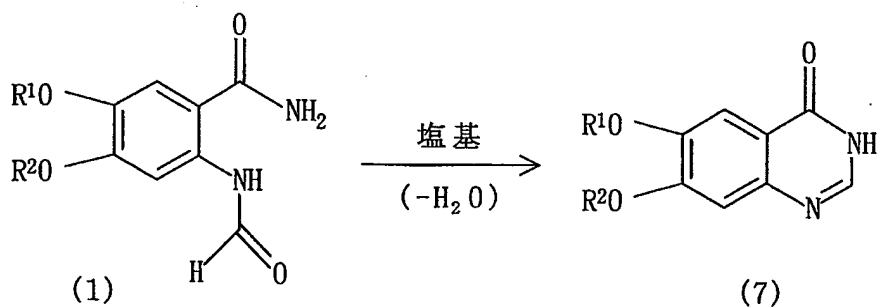
上記化学式(2)～(5)の化合物を包含する一般式(1)の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、本発明方法により、工業的に効率よく環化して一般式(7)：



〔式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は前記定義に同じ〕

により表される6,7-置換-キナゾリン-4-オンに転化することができる。一般式(7)の化合物は炎症抑制剤、抗がん剤などの医薬品の合成中間体として有用なものである。(例えば、W096/28430、特表平11-503412号公報)

一般式(1)の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の環化反応は、塩基の存在下において下記のように行われる。



上記環化反応において使用される塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素セシウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられるが、好ましくはアルカリ金属水酸化物が用いられ、更に好ましくは水酸化ナトリウムが使用される。なお、上記の塩基は、単独に用いられてもよく、又はその二種以上を混合して使用してもよい。

前記上記環化反応における塩基の使用量は、一般式(1)の化合物1 molに対して、好ましくは1~20molであり、更に好ましくは2~10molである。

一般式(1)の化合物の環化反応は、好ましくは溶媒の存在下において行われる。この場合に使用される溶媒としては、反応を阻害するものでない限り特に制限はない、例えば、環化反応溶媒として、水；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル化合物；テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル化合物；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン化合物；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素化合物；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素化合物；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化芳香族炭化水素化合物；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド化合物；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド化合物；N,N'-ジメチルイミダゾリジノン等の尿素化合物を用いることができ、好ましくは水、ニトリル化合物、エー



テル化合物、ケトン化合物、ハロゲン化脂肪族炭化水素化合物、及び芳香族炭化水素化合物が用いられ、更に好ましくは水、ニトリル化合物、エーテル化合物、ケトン化合物が用いられ、特に好ましくは、水、及び／又はニトリル化合物が使用される。なお、これらの溶媒は、単独で用いられてもよく、又は二種以上を混合して使用してもよい。

前記溶媒の使用量は、反応液の均一性や攪拌性等に応じて適宜設定すればよく、一般に、一般式(1)の化合物1gに対して、好ましくは1～50ml用いられ、更に好ましくは1～20mlである。

一般式(1)の化合物の環化反応は、好ましくは、不活性ガス雰囲気にて、一般式(1)の化合物と、塩基と溶媒とを混合して反応させる等の方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～100℃であり、更に好ましくは0～50℃であり、反応圧力には特別の制限はない。

上記環化反応の、最終生成物である一般式(7)の6,7-置換キナゾリン-4-オン化合物は、反応終了後、例えば、濾過、抽出、濃縮、蒸留、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の一般的な方法によって単離・精製することができる。

## 実施例

本発明を下記実施例により具体的に説明する。

### 実施例 1 (4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドの合成)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積10mlのフラスコに、アルゴン雰囲気下、4,5-ジメトキシ-2-アミノベンズアミド0.30g(1.53mmol)及びアセトニトリル2mlを入れ、この混合物を攪拌しながら5℃まで冷却した。得られた溶液に、5℃においてギ酸1.05g(22.92mmol)を

添加した後、この反応混合物の温度を25℃まで昇温して前記ベンズアミド化合物とギ酸とを48時間反応させた。反応終了後、析出した結晶を濾過捕集し、これをアセトニトリルで洗浄し、減圧下で乾燥して、無色結晶として、4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド246mgを得た。一方、濾液及び結晶洗浄液の混合液を冷却し、更に、析出した結晶を濾過後、アセトニトリルで洗浄し、減圧下で乾燥させて、無色結晶として4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド27mgを得た。得られた4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドの結晶は合計273mgであった(単離収率：80%)。

4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミドは、以下の物性値により同定される新規な化合物である。

融点；231～233℃

元素分析；炭素53.31%、水素5.45%、窒素12.49%

(理論値( $C_{10}H_{12}N_2O_4$ )；炭素53.57%、水素5.39%、窒素12.49%)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm))；3.784(3H,s)、3.794(3H,s)、7.362(1H,s)、7.571(1H,brs)、8.165(1H,brs)、8.270(1H,s)、8.412～8.417(1H,m)、11.797(1H,s)

$^{13}C$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm))；55.857( $CH_3O-$ )、55.949( $CH_3O-$ )、104.179、110.874、111.658、134.125、143.544、151.227、160.128( $-NHC(=O)H$ )、170.138( $-C(=O)NH_2$ )

FAB-MS；225(MH<sup>+</sup>)

#### 実施例 2 ～ 4

実施例 2 ～ 4 の各々において、実施例 1 と同様にして4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を製造した。但し、原料化合物として、一般式(1)において表 1 に示す $R^1$ 及び $R^2$ を有する化合物を用いた。結果を表 1 に示す。

表 1.

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	最初の濾過による 単離収率 (%)
2	Et-	Me-	72
3	Et-	Et-	69
4	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	98

〔註〕 Me- : CH<sub>3</sub>-, Et- : CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-

なお、実施例 2～4 において得られた反応生成物は、以下の物性値で同定される新規な化合物である。

5-エトキシ-4-メトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド (実施例 2)

融点 ; 200～203℃

元素分析 ; 炭素55.26%、水素5.96%、窒素11.77%

(理論値(C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) ; 炭素55.46%、水素5.92%、窒素11.76%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm)) ; 1.327(3H, t, J=6.84Hz)、3.786(3H, s)、4.048(2H, q, J=6.84Hz)、7.361(1H, s)、7.548(1H, brs)、8.139(1H, brs)、8.271(1H, s)、8.411～8.415(1H, m)、11.807(1H, s)

<sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm)) ; 14.618(CH<sub>3</sub>-)、55.321(CH<sub>3</sub>O-)、64.158(-CH<sub>2</sub>O-)、104.243、110.846、112.877、134.171、142.722、151.485、160.119(-NHC(=O)H)、170.138(-C(=O)NH<sub>2</sub>)

FAB-MS ; 238(M<sup>+</sup>)

4,5-ジエトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド (実施例 3)

融点 ; 172～175℃

元素分析 ; 炭素56.88%、水素6.48%、窒素11.07%

(理論値(C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) ; 炭素57.13%、水素6.39%、窒素11.10%)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ (ppm)) ; 1.303～1.372(6H, m)、4.012～4.078

(4H,m)、7.361(1H,s)、7.534(1H,brs)、8.127(1H,brs)、8.255(1H,s)、8.396~8.399(1H,m)、11.780(1H,s)

$^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 14.396( $\text{CH}_3$ -)、14.636( $\text{CH}_3$ -)、63.715( $-\text{CH}_2\text{O}-$ )、64.278( $-\text{CH}_2\text{O}-$ )、105.222、110.846、113.422、134.180、142.786、150.839、160.100( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ )、170.101( $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ )

FAB-MS ; 252(M<sup>+</sup>)

4,5-ビス(2-メトキシエトキシ)-2-ホルミルアミノベンズアミド  
(実施例 4)

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 3.327(6H,s)、3.650~3.707(4H,m)、4.098~4.156(4H,m)、7.409(1H,s)、7.554(1H,brs)、8.144(1H,brs)、8.270(1H,s)、8.410~8.415(1H,m)、11.758(1H,s)

$^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  (ppm)); 58.145( $\text{CH}_3\text{O}-$ )、58.194( $\text{CH}_3\text{O}-$ )、67.812( $\text{MeO}-\text{CH}_2-$ )、68.414( $\text{MeO}-\text{CH}_2-$ )、70.004( $-\text{CH}_2\text{O}-$ )、70.334( $-\text{CH}_2\text{O}-$ )、105.814、111.394、114.114、134.322、142.893、150.921、160.168( $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$ )、170.033( $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ )

FAB-MS ; 312(M<sup>+</sup>)

実施例 5 (6,7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オンへの転化)

攪拌装置及び温度計を備えた内容積10mlのフラスコに、アルゴン雰囲気にて、実施例 1 と同様な方法で合成した4,5-ジメトキシ-2-ホルミルアミノベンズアミド100mg(0.45mmol)及びpHが13.5に調整されている水酸化ナトリウム水溶液0.5mlを入れ、この混合物を25℃で30分間反応させた。反応終了後、反応混合物中に水20ml及び0.5mol/リットル塩酸を加えて、pHを7.6に調整した。この混合物から、析出した結晶を濾過捕集した。一方、濾液を酢酸エチル100mlで抽出し、有機層を分離して、減圧下で濃縮して結晶を析出させた。得られた結晶を合わせて、減圧下で乾燥させて、無色結晶として6,

7-ジメトキシ-3H-キナゾリン-4-オン86.2mgを得た(単離収率：93%)。

#### 実施例 6 ～ 8

実施例 6 ～ 8 の各々において、実施例 5 と同一の転化操作を行った。但し、転化反応の出発化合物として、一般式(1)において、図 2 に示す $R^1$  及び $R^2$  を有する4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミドを用いた。転化生成化合物の収率を図 2 に示す。

表 2 .

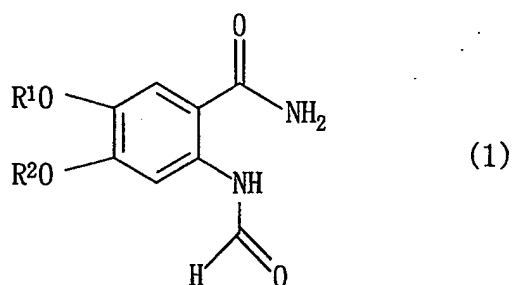
実施例	$R^1$	$R^2$	単離収率 (%)
6	Et-	Me-	91
7	Et-	Et-	92
8	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2-$	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2-$	84

#### 産業上の利用可能性

本発明に係る一般式(1)の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物は、各種医薬の中間体として有用なものであり、本発明方法は、一般式(6)の4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物とギ酸とから、簡便な工程により効率よく工業的に一般式(1)の化合物を製造することを可能にするものであり、また本発明の一般式(1)の化合物は、それを塩基の存在下に環化することにより、医薬品の中間体として有用な一般式(7)の6,7-置換-キナゾリン-4-オン化合物に転化することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 下記一般式(1):

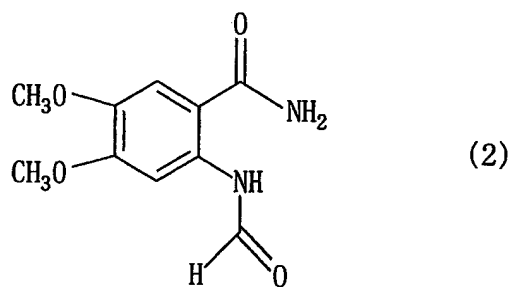


〔但し、上記式(1)中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ互に独立に、水素原子、並びに未置換の、及び少なくとも1個の置換基を有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール、アシル基から選ばれた1員を表し、前記置換基がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環式アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン化アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、チオアルコキシ、及びチオアリーロキシ基、並びにハロゲン原子から選ばれる〕

により表される4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

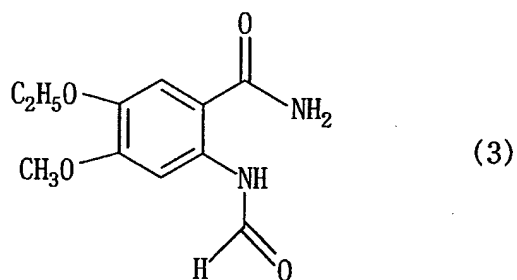
2. 前記一般式(1)において、 $R^1$  及び  $R^2$  が、それぞれ互に独立に、メチル、エチル、及び2-メトキシエチル基から選ばれる、請求の範囲第1項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

## 3. 下記式(2):



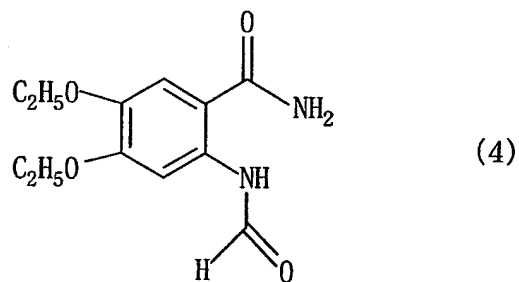
により表される、請求の範囲第1項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

4. 下記式(3)：



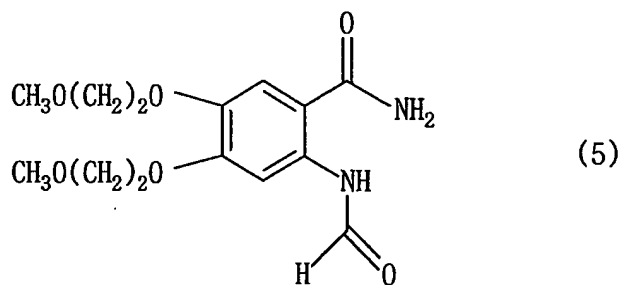
により表される、請求の範囲第1項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

5. 下記式(4)：



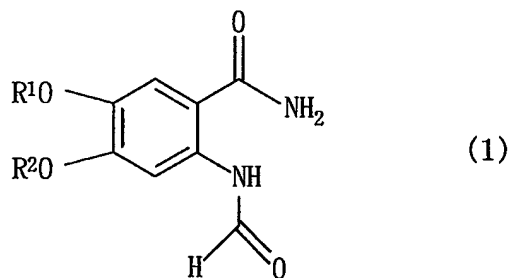
により表される、請求の範囲第1項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

6. 下記式(5)：



により表される、請求の範囲第1項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物。

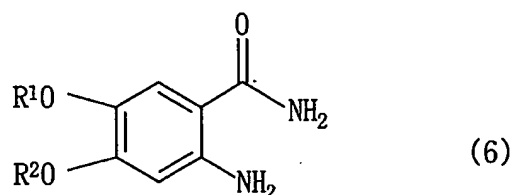
7. 下記一般式(1)：



〔但し、上記式(1)において、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ互に独立に、水素原子、並びに未置換の、及び少なくとも1個の置換基を有するアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アラルキル、アリール、及びアシル基から選ばれた1員を表し、前記置換基がアルキル、シクロアルキル、アルケニル、複素環式アルケニル、アリール、アシル、アルコキシカルボニル、アリーロキシカルボニル、ハロゲン化アルキル、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、メルカプト、チオアルコキシ、及びチオアリーロキシ基、並びにハロゲン原子から選ばれる〕

により表される化合物を製造するために、下記一般式(6)：





〔但し、上記式(6)中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記定義のとおりである〕  
により表される4,5-置換-2-アミノベンズアミド化合物と、ギ酸とを、有機溶媒中において反応させることを特徴とする、4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法。

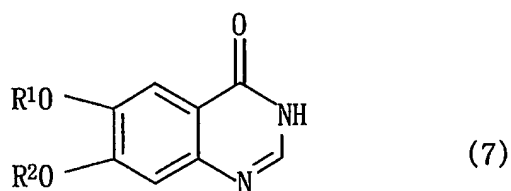
8. 前記一般式(1)及び(6)において、 $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ互に独立に、メチル、エチル、及び2-メトキシエチル基から選ばれる、請求の範囲第7項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法。

9. 前記一般式(6)の4,5-置換-2-アミノベンズアミドとギ酸との反応が、10～50℃の温度において行われる、請求の範囲第7項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法。

10. 前記一般式(6)の4,5-置換-2-アミノベンズアミドとギ酸との反応に用いられる有機溶剤が、ニトリル化合物、エーテル化合物、ケトン化合物、ハロゲン化脂肪族炭化水素化合物、芳香族炭化水素化合物、ハロゲン化芳香族炭化水素化合物、アミド化合物、スルホキシド化合物、及び尿素化合物から選ばれる、請求の範囲第7項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の製造方法。

11. 請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の、一般式(1)により表される、4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物を、塩基性物質の存在下において、環化反応に供して、下記一般式(7)

:



〔但し、上記式(7)において、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前記定義のとおりである〕

により表される、6,7-置換-キナゾリン-4-オン化合物に転化することを特徴とする、4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法。

12. 前記塩基性物質が、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩、アルカリ金属炭酸水素塩、及びアルカリ金属アルコキシドから選ばれる、請求の範囲第11項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法。

13. 前記環化反応が、液体反応媒体中において行われる、請求の範囲第11項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法。

14. 前記環化反応が、0～100℃の温度において行われる、請求の範囲第11項に記載の4,5-置換-2-ホルミルアミノベンズアミド化合物の転化方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00562

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/44, 231/02, C07D239/88

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C237/44, 231/02, C07D239/88

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FETTER, J. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonio amidates. Part XIII. N-(3-quinazolinio)amidates, IV., Acta.Chimica.Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol.94, No.3, (1977), pages 233 to 260	1-14
A	LEMPERT-SRETER, M. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonioamidates, XIV. The synthesis and some reactions of 9,10-dimethoxy-2H[1,3,4]-thiadiazino[3,2,-c]quinazolin-5-ium-3-olates., Acta. Chimica.Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol.94, No.4(1977), pages 391 to 401	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 March, 2003 (12.03.03)Date of mailing of the international search report  
25 March, 2003 (25.03.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/00562

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEMPERT-SRETER, M. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonioamidates. Part 26. N-(quinazolin-3-io)amidates. Part 13. Phototransformations of an N-(quinazolin-3-io)thioamidate and of a 10bH-1,3,4-thiadiazolo[3,2-c]quinazoline, the ring isomer of an N-(quinazolin-3-io)thioamidate, and the photochemical formation of some 4,4'-biquinazolinyls., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, No.6, (1984), pages 1143 to 1151	1-14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/44, 231/02, C07D239/88

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C237/44, 231/02, C07D239/88

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	FETTER, J. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonioamidates. Part XIII. N-(3-quinazolinio)amidates, IV., Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol. 94, No. 3 (1977) p. 233-p. 260	1-14
A	LEMPERT-SRETER, M. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonioamidates, XIV. The synthesis and some reactions of 9,10-dimethoxy-2H[1,3,4]-thiadiazino[3,2,-c]quinazolin-5-ium-3-olates., Acta Chimica Academiae Scientiarum Hungaricae, Vol. 94, No. 4 (1977) p. 391-p. 401	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.03.03

国際調査報告の発送日

25.03.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	LEMPERT-SRETER, M. et al., Electron deficient heteroaromatic ammonioamidates. Part 26. N-(quinazolin-3-io)amidates. Part 13. Phototransformations of an N-(quinazolin-3-io) thioamidate and of a 10b#1,3,4-thiadiazolo[3,2-c] quinazoline, the ring isomer of an N-(quinazolin-3-io) thioamidate, and the photochemical formation of some 4,4'-biquinazolinyls., Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, No.6 (1984) p.1143-p.1151	1 - 1 4